

[Claim(s)]

[Claim 1] It is the method of increasing bioavailability of a drug compound administered orally, and is the method. : (1) A drug compound to mammalian which needs a therapy with the compound, (2) Gallate than bioavailability of the compound under absence of gallate, [ larger ] A way the; aforementioned gallate is except propyl gallate including coadministering gallate of sufficient quantity to give bioavailability of the compound under existence of gallate in taking orally.

[Claim 2] Said gallate is a formula. : [Chemical formula 1]

(The inside of a formula and R are substitution or unsubstituted alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, benzyl, a phenyl, and an alicyclic or heterocyclic basis)

A method of Claim 1 of \*\*\*\*(ing).

[Claim 3] A method of Claim 2 that R is substitution or unsubstituted alkyl, alkenyl, or an alkynyl group.

[Claim 4] A method of Claim 3 that R is C<sub>1</sub> - C<sub>22</sub> alkyl group or C<sub>2</sub> - C<sub>22</sub> alkenyl group.

[Claim 5] A method of Claim 4 that R is C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> alkyl group.

[Claim 6] A method of Claim 5 that R is chosen from a group which consists of a methyl group, an octyl group, and a lauryl group.

[Claim 7] A method of Claim 4 that R is C<sub>2</sub> - C<sub>18</sub> alkenyl group.

[Claim 8] R A methyl group, an octyl group, a lauryl group, a \*\*\*\*- 9-hexa decenyl group, A \*\*\*\*- 9-octadecenyl group, Sis, \*\*\*\*- 9, 12-octadecadienyl group, A transformer and transformer 9,12-octadecadienyl group, Sis, Sis, a \*\*\*\*- 9,12,15-octadeca bird enyl group, A method of Claim 4 chosen from a group which consists of a transformer, a transformer, the transformer 9, a 12,15-octadeca bird enyl group, Sis, Sis, a \*\*\*\*- 6,9,12-octadeca bird enyl group, a transformer 9-octadecenyl group, and a transformer 9-hexa decenyl group.

[Claim 9] A method of Claim 1 chosen from a group which said gallate becomes from gallic acid(-)-epicatechin, gallic acid(-)-epigallocatechin, gallic acid(-)-GAROKATEKIN, and tannic acid.

[Claim 10] A method of Claim 1 that said gallate is coadministered in the range of 0.01 to 100 unit of gallate per one unit of a drug compound.

[Claim 11] A method of Claim 10 that said gallate is coadministered in the range of 0.1 to 10 unit of gallate per one unit of a drug compound.

[Claim 12] A method of Claim 11 that said gallate is coadministered in the range of 0.5 to 2 unit of gallate per one unit of a drug compound.

[Claim 13] A method of Claim 1 that said gallate contains at least two of octyl gallate, gallic acid lauryl, and gallic acid methyl.

[Claim 14] A method of Claim 1 that said drug compound is hydrophobicity.

[Claim 15] Said quantity appears in giving concentration of gallate in a lumen of intestines of at least 0.1 time as much mammalian as  $K_i$  of CYP3A inhibition of a compound, or the appearance  $K_i$  enough, and it is the method of a certain Claim 1.

[Claim 16] Bioavailability of a compound under existence of said gallate according to at least 10% of a difference between bioavailability under absence of gallate, and perfect oral bioavailability. A method of larger Claim 1 than bioavailability of the compound under absence of gallate.

[Claim 17] Bioavailability of a compound under existence of said gallate according to at least 50% of a difference between bioavailability under absence of gallate, and perfect oral bioavailability. A method of larger Claim 16 than bioavailability of the compound under absence of gallate.

[Claim 18] Bioavailability of a compound under existence of said gallate according to at least 75% of a difference between bioavailability under absence of gallate, and perfect oral bioavailability. A method of larger Claim 17 than bioavailability of the compound under absence of gallate.

[Claim 19] A method of Claim 1 that gallate shows at least 20% of inhibition when said gallate and a compound exist by a gallate:compound ratio of 1:1.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-538173

(P2002-538173A)

(43) 公表日 平成14年11月12日 (2002. 11. 12)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 47/14		A 6 1 K 47/14	4 C 0 7 6
9/08		9/08	4 C 0 8 6
9/10		9/10	
9/14		9/14	
9/20		9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-602309 (P2000-602309)	(71) 出願人	アブマックス, インコーポレイティド アメリカ合衆国, カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ユニット 9 -エー, オイスター ポイント プールバ ード 385
(86) (22) 出願日	平成12年3月1日 (2000. 3. 1)	(72) 発明者	ワッチャー, ピンセント ジェイ. アメリカ合衆国, カリフォルニア 94122, サンフランシスコ, フォーティーファース ト アベニュー 1683
(85) 翻訳文提出日	平成13年9月5日 (2001. 9. 5)	(72) 発明者	ベネット, レスリー ゼット. アメリカ合衆国, カリフォルニア 94920, ベルベデール, ビーチ ロード 53
(86) 国際出願番号	PCT/US 00/05524	(74) 代理人	弁理士 石田 敬 (外4名)
(87) 国際公開番号	WO 00/51643		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成12年9月8日 (2000. 9. 8)		
(31) 優先権主張番号	09/264, 215		
(32) 優先日	平成11年3月5日 (1999. 3. 5)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, J P, NZ, US		

(54) 【発明の名称】 経口投与された薬剤化合物の生物学的利用能を増大させるための没食子酸エステルの使用

(57) 【要約】

経口投与された薬剤化合物の生物学的利用能を増大させるための方法は、その化合物による治療を必要とする哺乳動物に、その薬剤化合物と、没食子酸エステルとを経口共投与することを含む。本発明の好ましい没食子酸エステルは、没食子酸オクチル、没食子酸プロピル、没食子酸ラウリルおよび没食子酸メチルを含む。薬剤化合物の改良された処方、その薬剤化合物の活性成分の生物学的利用能を高めるために没食子酸エステルを含む。

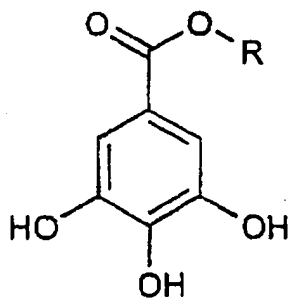
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 経口投与された薬剤化合物の生物学的利用能を増大させる方法であって、その方法は：

- (1) その化合物による治療を必要とする哺乳動物に対しての薬剤化合物と、
- (2) 没食子酸エステルを、没食子酸エステルの不存在下におけるその化合物の生物学的利用能より大きい、没食子酸エステルの存在下におけるその化合物の生物学的利用能を与えるのに十分な量の没食子酸エステルとを、経口的に共投与することを含み；前記没食子酸エステルが没食子酸プロピル以外である方法。

【請求項2】 前記没食子酸エステルが式：

【化1】



(式中、Rが置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ベンジル、フェニル、脂環式または複素環式の基である)

を有する請求項1の方法。

【請求項3】 Rが置換または非置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である請求項2の方法。

【請求項4】 RがC<sub>1</sub> ~ C<sub>22</sub> アルキル基またはC<sub>2</sub> ~ C<sub>22</sub> アルケニル基である請求項3の方法。

【請求項5】 RがC<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル基である請求項4の方法。

【請求項6】 Rが、メチル基、オクチル基およびラウリル基からなる群から選ばれる請求項5の方法。

【請求項7】 RがC<sub>2</sub> ~ C<sub>18</sub> アルケニル基である請求項4の方法。

【請求項8】 Rが、メチル基、オクチル基、ラウリル基、シス-9-ヘキ

サデセニル基、シス-9-オクタデセニル基、シス、シス-9, 12-オクタデカジエニル基、トランス, トランス-9, 12-オクタデカジエニル基、シス, シス, シス-9, 12, 15-オクタデカトリエニル基、トランス, トランス, トランス-9, 12, 15-オクタデカトリエニル基、シス, シス, シス-6, 9, 12-オクタデカトリエニル基、トランス-9-オクタデセニル基、およびトランス-9-ヘキサデセニル基からなる群から選ばれる請求項4の方法。

【請求項9】 前記没食子酸エステルが、没食子酸(一)-エピカテキン、没食子酸(一)-エピガロカテキン、没食子酸(一)-ガロカテキン、およびタンニン酸からなる群から選ばれる請求項1の方法。

【請求項10】 前記没食子酸エステルが、薬剤化合物の1ユニット当たり没食子酸エステルの0.01~100ユニットの範囲において共投与される請求項1の方法。

【請求項11】 前記没食子酸エステルが、薬剤化合物の1ユニット当たり没食子酸エステルの0.1~10ユニットの範囲において共投与される請求項1の方法。

【請求項12】 前記没食子酸エステルが、薬剤化合物の1ユニット当たり没食子酸エステルの0.5~2ユニットの範囲において共投与される請求項1の方法。

【請求項13】 前記没食子酸エステルが、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリルおよび没食子酸メチルのうちの少なくとも2つを含む請求項1の方法。

【請求項14】 前記薬剤化合物が疎水性である請求項1の方法。

【請求項15】 前記量が、化合物のCYP3A阻害の $K_i$ または見かけ $K_i$ の少なくとも0.1倍の、哺乳動物の腸の管腔における没食子酸エステルの濃度を与えるのに充分である請求項1の方法。

【請求項16】 前記没食子酸エステルの存在下における化合物の生物学的利用能が、没食子酸エステルの不存在下における生物学的利用能と、完全な経口生物学的利用能との間の差違の少なくとも10%により、没食子酸エステルの不存在下におけるその化合物の生物学的利用能より大きい請求項1の方法。

【請求項17】 前記没食子酸エステルの存在下における化合物の生物学的

利用能が、没食子酸エステルの不存在下における生物学的利用能と、完全な経口生物学的利用能との間の差違の少なくとも50%により、没食子酸エステルの不存在下におけるその化合物の生物学的利用能より大きい請求項16の方法。

【請求項18】 前記没食子酸エステルの存在下における化合物の生物学的利用能が、没食子酸エステルの不存在下における生物学的利用能と、完全な経口生物学的利用能との間の差違の少なくとも75%により、没食子酸エステルの不存在下におけるその化合物の生物学的利用能より大きい請求項17の方法。

【請求項19】 前記没食子酸エステルと化合物が、1:1の没食子酸エステル:化合物比で存在する際に、没食子酸エステルが少なくとも20%の阻害を示す請求項1の方法。

【請求項20】 前記薬剤化合物が、アセトアニリド、アミノアクリジン、アミノキノリン、アニリド、アントラサイクリン抗生物質、抗エストロゲン、ベンゾアゼピン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、セファロスポリン、コルヒチン、環状ペプチド、ジベンゾアゼピン、ジギタリス配糖体、ジヒドロピリジン、エピフォドフィロトキシシン、エルゲリン、麦角アルカロイド、イミダゾール、イソキノリン、マクロライド、ナフタレン、ナイトロジェンマスタード、オピオイド、オキサジン、オキサゾール、フェノチアジン、フェニルアルキルアミン、フェニルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、キノン、インド蛇木アルカロイド、レチノイド、サリチレート、ステロイド、スチルベン、スルホン、スルホニル尿素、タキソール、トリアゾール、トロパン、またはビンカアルカロイドを含む請求項1の方法。

【請求項21】 前記没食子酸エステルが薬剤化合物の対イオンとして存在する請求項1の方法。

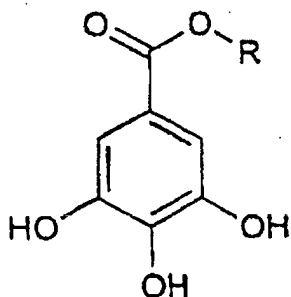
【請求項22】 前記没食子酸エステルが薬剤化合物に共有結合で結合している請求項1の方法。

【請求項23】 経口薬剤組成物を処方化する方法であって、その方法は以下を含む：

薬剤化合物、薬剤キャリアおよび没食子酸エステルを混合し；薬剤組成物が哺乳動物に経口で投与された際に、没食子酸エステルが、没食子酸エステルの不存在下におけるその化合物の生物学的利用能より大きい、没食子酸エステルの存在下における化合物の生物学的利用能を与えるのに十分な量の没食子酸エステルで存在し；前記没食子酸エステルが没食子酸プロピル以外である方法。

【請求項24】 前記没食子酸エステルが式：

【化2】



(式中、Rが置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ベンジル、フェニル、脂環式または複素環式の基である)

を有する請求項23の方法。

【請求項25】 Rが置換または非置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である請求項24の方法。

【請求項26】 RがC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub> アルキル基またはC<sub>2</sub>～C<sub>22</sub> アルケニル基である請求項25の方法。

【請求項27】 RがC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub> アルキル基である請求項26の方法。

【請求項28】 Rが、メチル基、オクチル基およびラウリル基からなる群から選ばれる請求項27の方法。

【請求項29】 RがC<sub>2</sub>～C<sub>18</sub> アルケニル基である請求項26の方法。

【請求項30】 Rが、メチル基、オクチル基、ラウリル基、シス-9-ヘキサデセニル基、シス-9-オクタデセニル基、シス, シス-9, 12-オクタデカジエニル基、トランス, トランス-9, 12-オクタデカジエニル基、シス, シス, シス-9, 12, 15-オクタデカトリエニル基、トランス, トランス

、トランス-9、12、15-オクタデカトリエニル基、シス、シス、シス-6、9、12-オクタデカトリエニル基、トランス-9-オクタデセニル基、およびトランス-9-ヘキサデセニル基からなる群から選ばれる請求項26の方法。

【請求項31】 前記没食子酸エステルが、没食子酸（-）-エピカテキン、没食子酸（-）-エピガロカテキン、没食子酸（-）-ガロカテキン、およびタンニン酸からなる群から選ばれる請求項23の方法。

【請求項32】 前記没食子酸エステルが、薬剤化合物の1ユニット当たり没食子酸エステルの0.01～100ユニットの範囲において存在する請求項23の方法。

【請求項33】 前記没食子酸エステルが、薬剤化合物の1ユニット当たり没食子酸エステルの0.5～2ユニットの範囲において存在する請求項32の方法。

【請求項34】 前記量が、化合物のCYP3A阻害の $K_i$ または見かけ $K_i$ の少なくとも0.1倍の、哺乳動物の腸の管腔における没食子酸エステルの濃度を与えるのに充分である請求項23の方法。

【請求項35】 前記没食子酸エステルの存在下における化合物の生物学的利用能が、没食子酸エステルの不存在下における生物学的利用能と、完全な経口生物学的利用能との間の差違の少なくとも10%により、没食子酸エステルの不存在下におけるその化合物の生物学的利用能より大きい請求項23の方法。

【請求項36】 前記没食子酸エステルが、薬剤組成物の全体重量に対して、少なくとも1重量%（質量%）の没食子酸エステルを与えるのに十分な量で存在する請求項23の方法。

【請求項37】 前記没食子酸エステルが、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリルおよび没食子酸メチルのうちの少なくとも2つを含む請求項23の方法。

【請求項38】 前記没食子酸エステルが薬剤化合物の対イオンとして存在する請求項23の方法。

【請求項39】 前記没食子酸エステルが薬剤化合物に共有結合で結合している請求項23の方法。

【請求項40】 前記薬剤化合物が、アセトアニリド、アミノアクリジン、



アミノキノリン、アニリド、アントラサイクリン抗生物質、抗エストロゲン、ベンゾアゼピン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアザピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、セファロスポリン、コルヒチン、環状ペプチド、ジベンゾアゼピン、ジギタリス配糖体、ジヒドロピリジン、エピフォドフィロトキシシン、エルゲリン、麦角アルカロイド、イミダゾール、イソキノリン、マクロライド、ナフタレン、ナイトロジェンマスタード、オピオイド、オキサジン、オキサゾール、フェノチアジン、フェニルアルキルアミン、フェニルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、キノン、インド蛇木アルカロイド、レチノイド、サリチレート、ステロイド、スチルベン、スルホン、スルホニル尿素、タキソール、トリアゾール、トロパン、またはビンカアルカロイドを含む請求項23の方法。

【請求項41】 請求項23の方法により製造された薬剤組成物。

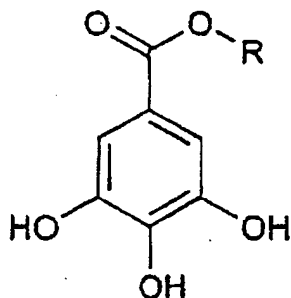
【請求項42】 前記没食子酸エステルが、薬剤組成物の全体重量に対して、少なくとも1重量%（質量%）の没食子酸エステルを与えるのに十分な量で存在する請求項41の方法。

【請求項43】 既存の経口薬剤組成物の活性化合物の生物学的利用能を増大させる方法であって、その方法は以下を含む：

活性化合物、薬剤キャリアおよび没食子酸エステルを混合し；没食子酸エステルが、既存の薬剤組成物において投与された際のその活性化合物の生物学的利用能より大きい、再処方化された組成物において投与された際のその活性化合物の生物学的利用能を与えるのに十分な量の没食子酸エステルで存在し；前記没食子酸エステルが没食子酸プロピル以外である方法により、既存の組成物を再処方化するように、既存の組成物を再処方化する方法。

【請求項44】 前記没食子酸エステルが式：

【化3】



(式中、Rが置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェニル、ベンジル、脂環式または複素環式の基である請求項43の方法。

【請求項45】 Rが置換または非置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である請求項44の方法。

【請求項46】 RがC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub> アルキル基またはC<sub>2</sub>～C<sub>22</sub> アルケニル基である請求項45の方法。

【請求項47】 RがC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub> アルキル基である請求項46の方法。

【請求項48】 Rが、メチル基、オクチル基およびラウリル基からなる群から選ばれる請求項47の方法。

【請求項49】 RがC<sub>2</sub>～C<sub>18</sub> アルケニル基である請求項46の方法。

【請求項50】 Rが、メチル基、オクチル基、ラウリル基、シス-9-ヘキサデセニル基、シス-9-オクタデセニル基、シス, シス-9, 12-オクタデカジエニル基、トランス, トランス-9, 12-オクタデカジエニル基、シス, シス, シス-9, 12, 15-オクタデカトリエニル基、トランス, トランス, トランス-9, 12, 15-オクタデカトリエニル基、シス, シス, シス-6, 9, 12-オクタデカトリエニル基、トランス-9-オクタデセニル基、およびトランス-9-ヘキサデセニル基からなる群から選ばれる請求項46の方法。

【請求項51】 前記没食子酸エステルが、没食子酸(一)-エピカテキン、没食子酸(一)-エピガロカテキン、没食子酸(一)-ガロカテキン、およびタンニン酸からなる群から選ばれる請求項43の方法。

【請求項52】 前記没食子酸エステルが、薬剤化合物の1ユニット当たり没食子酸エステルの0.01～100ユニットの範囲において存在する請求項43の方法。

【請求項53】 前記没食子酸エステルが、薬剤化合物の1ユニット当たり没食子酸エステルの0.5～2ユニットの範囲において存在する請求項52の方法。

【請求項54】 前記再処方化された経口組成物が、既存の薬剤組成物に存在する全ての成分にプラスして、没食子酸エステルを含む請求項43の方法。

【請求項55】 前記再処方化された経口組成物が、既存の薬剤組成物に存在する全ての成分より少ない成分にプラスして、没食子酸エステルを含む請求項43の方法。

【請求項56】 前記没食子酸エステルが、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリルおよび没食子酸メチルのうちの少なくとも2つを含む請求項43の方法。

【請求項57】 請求項43の方法により製造された再処方化された経口薬剤組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

発明の分野

本発明は、薬理学の分野に向けられ、特に増大された生物学的利用能 (bioavailability) および低減された個人間 (inter-individual) および個人内の変動性のための経口薬剤組成物の処方に向けられる。

## 【0002】

背景

薬物動態学 (pharmacokinetics) は、それらが摂取された時から体から排出されるまでの薬剤の運命の学問である。経口組成物のための事象のシーケンスは、種々の粘膜表面を介する吸収、種々の組織への血流を介する分配、肝臓および他の組織における生体内変換、標的部位における作用、および尿または胆汁における薬物または代謝生成物の排出を含む。

## 【0003】

経口服用に続く薬物 (薬剤組成物) の生物学的利用能は、式：

$$F(\text{経口}) = F_{\text{ABS}} \times F_{\text{G}} \times F_{\text{H}}$$

(式中、 $F(\text{経口})$  は、活性な、変化しない形で、循環に到達する経口用量のフラクションである、経口生物学的利用能のフラクションである) によって近似できる重要な薬物動態学の決定因子である。(1) 薬物が、腸の管腔 (lumen) から出て小腸の細胞内へ吸収されず、且つ大便中に排出される；(2) 薬物が、小腸の細胞内へ吸収されるが、腸の管腔に逆輸送される；(3) 薬物が、小腸の細胞によって (不活性な代謝生成物に) 生体内変換される；または (4) 薬物が、生体内変換によって、および／又は胆汁への輸送によってのいずれかで、肝臓の細胞によって排出される、という4つの理由により、 $F(\text{経口})$  は、経口用量における活性成分の100%未満である。従って、経口生物学的利用能は、吸収された経口用量のフラクション ( $F_{\text{ABS}}$ )、胃腸管の血液側に成功裏に到達する吸収された用量のフラクション ( $F_{\text{G}}$ )、および肝臓の心臓側に到達するGI血液供給における薬物のフラクション ( $F_{\text{H}}$ ) の積である。腸壁吸収、逆輸送および代謝、および肝臓排出の程度は、全て広範な個人間および個人

内の変動性に従属する。

#### 【0004】

本発明者の1人の実験室で行われ以前の検討は、生物学的利用能に関係している因子の新しい理解を与え、且つ米国特許第5,567,592号で記述された発明を与えた。その592特許は、経口薬剤組成物の生物学的利用能を増大させるための一般的な方法、および生物学的利用能を増大させる化合物を同定する方法を記載している。しかしながら、その発明は、以前に生物学的利用能を高めることにおいて有用でないと思われていた多数のクラスの化合物を検討することを可能としたが、ある程度機能するバイオエンハンサーの中で、優れたバイオエンハンサーである化合物の特定のクラスを同定する実際のプロセスは、検討および発見の過程のままである。例えば、経口投与された薬剤組成物の生物学的利用能を高める精油の使用は、米国特許第5,665,386号において開示されている。

#### 【0005】

##### 発明の概要

本発明の目的は、特にチトクロームP450薬物代謝を抑制することによる腸壁における薬物生体内変換を減少させるか、および／又は正味の薬物吸収を増大させることによって、薬物の生物学的利用能を増大させるための優れた能力を有する組成物を同定することにある。

#### 【0006】

発明の他の目的は、以前に薬物代謝の一次的サイトであると考えられていた他の位置（例えば肝臓）におけるものに優先して、腸においてチトクロームP450 3Aクラス（CYP3A）の酵素を強く阻害する組成物を提供することにある。

#### 【0007】

本発明の1つの特定の目的は、活性薬剤化合物の全身濃度の個人間の変動性、並びに投与された薬剤化合物の全身濃度の個人内変動性を低減することにある。

#### 【0008】

本発明は、薬物の生物学的利用能を増大させるために、経口薬剤化合物（薬物

) または複数の化合物とともに、没食子酸エステルを共投与することによって行われる。特に好ましいエステルは、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリル、および没食子酸メチルである。本発明の組成物および方法は、ヒトおよび他の哺乳動物において、薬効を増大させるために使用することができる。獣医の使用が特に予想されるが、主な使用はヒト治療であろう。投与スキームは、(これらに制限されないが) ヒトにおける経口および局所的処方の使用、家畜のための類似した処方の使用を含む。

### 【0009】

#### 具体的な態様の記述

#### 没食子酸エステルは薬物の生物学的利用能を増大させる

本発明は、本発明者のうちの1人の実験室に由来する以前の出願で記述された薬物の生物学的利用能に影響を及ぼしている因子の継続した研究に由来する。「薬物の生物学的利用能」は、時間に関して (over time) 全身的に利用できる薬物の総量として、ここで定義される。本発明者は、経口投与された薬剤化合物の生物学的利用能を増大させるための方法において、単一化合物の没食子酸プロピルが有用であることを以前に発見した (米国特許第5, 962, 522号)。驚くべきことに、没食子酸エステルの化合物のクラスが、この点で有用であることが、今や発見された。本発明は、したがって、ここに記述された化合物のうちの1つ以上を用いて、腸における薬物生体内変換を阻害することによって薬物の生物学的利用能を増大させる方法を提供する。増大された薬物の生物学的利用能に関与する1または複数の化合物は、没食子酸エステルである。本発明者は、没食子酸エステルが、一般に、腸における薬物生体内変換のために関与する1または複数の酵素を阻害できることを発見した。

### 【0010】

一般に、本発明は、没食子酸エステル不存在下における薬剤化合物の時間に対する積分された全身性濃度より大きい、薬剤化合物の時間に対する積分された全身性濃度を与えるために十分な量の没食子酸エステルとともに、治療を必要とする哺乳動物へ薬剤化合物を経口的に共投与 (co-administrating) することにより、経口投与された薬剤化合物 (特に、疎水性であるもの) の生物学的利用能を

増大させるための方法を提供する。生物学的利用能を増大させるために、少なくとも1つの没食子酸エステルが本発明の方法において利用される。しかしながら、2つ以上の没食子酸エステルを同時に本発明の実施において使用することができ、その化合物の特性に従って、薬剤化合物の更に増大された生物学的利用能をもたらすことができる。時間に対する積分された全身濃度における変化は、後で詳述する承認された薬理学的技術である、「曲線下の面積」(AUC)測定によって示される。

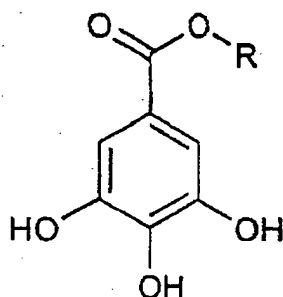
### 【0011】

#### 没食子酸エステル

本発明において有用な没食子酸エステルは、下記の一般式を有する：

### 【0012】

#### 【化4】



(式1)

### 【0013】

前記R基は、それらの全ての基が置換または非置換であってもよいアルキル（プロピル以外）、アルケニル、アルキニル、アリール、ベンジル、フェニル、脂環式または複素環式の基である。Rは、好ましくは、それらの全ての基が置換または非置換であってもよく、直鎖または分枝鎖であってもよいC<sub>1</sub>～C<sub>22</sub> アルキル基（プロピル以外）、C<sub>2</sub>～C<sub>22</sub> アルケニル基、またはC<sub>2</sub>～C<sub>22</sub> アルキニル基である。Rは、より好ましくはC<sub>1</sub>～C<sub>12</sub> アルキル基であり、特にメチル、オクチルまたはドデシル（ラウリル）基、またはC<sub>2</sub>～C<sub>18</sub> アルケニル基、特に、シス-9-ヘキサデセニル（パルミトレイル）、シス-9-オクタデセニル（オレイル）、シス、シス-9, 12-オクタデカジエニル（リノレイル

)、トランス、トランス-9, 12-オクタデカジエニル(リノレライジル)、シス、シス、シス-9, 12, 15-オクタデカトリエニル(リノレニル)、トランス、トランス、トランス-9, 12, 15-オクタデカトリエニル(リノレネライジル)、シス、シス、シス-6, 9, 12-オクタデカトリエニル(ガンマーリノレニル)、トランス-9-オクタデセニル(エライジル)、またはトランス-9-ヘキサデセニル(パルミテライジル)基である。本発明において特に有用な他の没食子酸エステルは、没食子酸(-)-エピカテキン、没食子酸(-)-エピガロカテキン、没食子酸(-)-ガロカテキン、およびタンニン酸を含む。

#### 【0014】

本発明の実施において用いられる没食子酸エステルの多くは、商業的に入手可能な化合物であるか、または当該技術において周知である方法、例えば、Furniss, B. S. らによって改訂されたフォーゲル(Vogel) A.、「フォーゲルの有機化学教科書」(Vogel's Textbook of Organic Chemistry)、第4版、ロングマン社、NY(1978)に記載されているように、没食子酸および適当なアルコール( $R-OH$ )を標準的な条件を用いて酸の存在下で還流することによって、容易に合成することができる。最近発表された例において、p-トルエンスルホン酸およびゼオライトの存在下、ジオキサン中で没食子酸およびラウリルアルコールを還流することによって、没食子酸ラウリルは90%を超える収率で調製された(チェン(Chen), L.、およびWu, K.、「没食子酸ラウリルの新しい合成法」、Huaxue Shiji, 19:382(1997))。

#### 【0015】

没食子酸エステルは、好ましくは、1ユニットの薬物に対して、0.01~100ユニットの没食子酸エステルの範囲の没食子酸エステル対薬物の比で、共投与のために供される。例えば、100mgの薬物当たり1mgの没食子酸エステルを有する処方、この範囲の下端を表し、5mgの薬物当たり500mgの没食子酸エステルを有する処方、この範囲の上端を表す。本発明に従う薬物に対する没食子酸エステルのより好ましい範囲は、1ユニットの薬物に対する0.1~10ユニットの没食子酸エステルである。最も好ましい範囲は、1ユニットの



薬物に対する0.5～2ユニットの没食子酸エステルである。

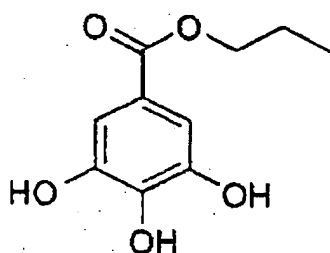
【0016】

没食子酸エステルの性質

没食子酸プロピル（3，4，5-トリヒドロキシ安息香酸 n-プロピルエステル）の構造は、下記で示される：

【0017】

【化5】



(式 11)

【0018】

没食子酸プロピルは、1948年以後、食品、薬物、化粧品および農薬製品における酸化防止剤または保存剤として使用されて来た。この化合物は、FDAにより「一般的に安全と承認」(Generally Recognized As Safe; GRAS)されており、「米国における食品全添加物」(Everything Added to Food in the United States; EAFUS)データベース、並びに米国薬局方-国家処方集(United States Pharmacopeia-National Formulary; USP-NF)および食品化学製剤・処方集(Food Chemical Codex)にリストされている。「食品添加物に関する食品農業機構/世界保健機構の合同専門家委員会」(Joint Food and Agricultural Organization/World Health Organization Expert Committee on Food Additives)は、この化合物のために許容できる0～1.4mg/kg/日の一日摂取を確立した。この値は、ラットにおける90日間の摂食研究において決定された「観察された影響が無い」レベル(「没食子酸エステル：プロピル、オクチル、ドデシル」、WHO食品添加物シリーズ(Food Additive Series)、32

: 3~23 (1993) ) の1/100である。

#### 【0019】

没食子酸オクチルおよび没食子酸ラウリルも、食品において酸化防止剤として使用されて来た；しかしながら、それらの現在の使用は制限されている。「食品添加物に関する食品農業機構／世界保健機構の合同専門家委員会」は、没食子酸オクチルに対して0~0.1mg/kg/日、没食子酸ラウリルに対して0~0.05mg/kg/日の暫定的な許容できる一日摂取レベルを確立した。これらの値は、ラットにおける90日間の摂食研究において決定された「観察された影響が無いレベル」（「没食子酸エステル：プロピル、オクチル、ドデシル」、WHO食品添加物シリーズ、32:3~23 (1993)；FAO/WHO合同専門家委員会の第41次報告、ある食品添加物および汚染物質の評価 (Evaluation of certain food additives and contaminants)、WHO技術報告シリーズ837:6, 46 (1993) ) の1/200である。没食子酸ラウリルおよび没食子酸オクチルは、「米国における食品全添加物」(EAFUS) データベースにリストされているが、これらのいずれも、「米国薬局方処方集」(USP-NF) または「食品化学製剤・処方集」にはリストされていない。

#### 【0020】

上記した酸化防止剤目的のために用いられたように、非常に低い濃度におけるこれらのアルキル没食子酸エステルは低い活性を有し、従ってここで一般的に記述される目的のためには有用そうでないため、阻害活性（共投与された薬物の生物学的利用能の増大を生じる）を与える没食子酸エステルの濃度のみが、本発明中に包含される。1:1の没食子酸エステル：薬物の比で少なくとも20%の阻害を示す没食子酸エステルの処方が好ましく；同じ没食子酸エステル：薬物の比で少なくとも50%の阻害を示す没食子酸エステルの処方が更に好ましい。

#### 【0021】

##### 生物学的利用能の測定

没食子酸エステルの投与に起因する薬物の生物学的利用能における増大は、薬物および没食子酸エステルの共投与の後、および没食子酸エステルのみの投与の後の、時間に対する全身性薬物濃度の全体を測定することによって、決定するこ

とができる。薬物の生物学的利用能における増大は、曲線下の面積（AUC）における増大として定義される。AUCは、質量－時間／体積ユニットにおける時間に対する全身性薬物濃度の積分された測定である。時間ゼロ（投薬の時間）から、薬物用量の投与に続く、時間無限大（薬物が体内に残らないとき）までのAUCは、患者の薬物への暴露の尺度である。没食子酸エステルの効力が測定されているとき、投与された活性薬物の量および形は、没食子酸エステルおよび薬物の共投与、および薬物単独の投与において同じであるべきである。例えば、薬物単独の10mgの投与は、時間に関して（AUCによって測定されるように）デリバリーされた $500\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ の全体の全身性薬物を生じる可能性がある。共投与において（すなわち、没食子酸エステルの存在下で）、全身性薬物のAUCは、 $700\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ まで増大する可能性がある。没食子酸エステルの存在下で有意に（significantly）増大された薬物の生物学的利用能が预期されるならば、薬物用量は安全性のために低減が必要である可能性がある。

#### 【0022】

全身性薬物濃度は、標準的な薬物測定技術を用いて測定される。「全身性薬物濃度」は、哺乳動物の身体の流体（例えば血清、血漿または血液）中の薬物濃度を言う；その用語は、皮膚を含む、全身性流体によって浸された組織における薬物濃度を含む。全身性薬物濃度は、消化液に関連しない。全体の全身性薬物濃度の増大は、没食子酸エステルおよび薬物の共投与による薬物の生物学的利用能の増大を定義する1つの方法である。尿中に部分的に非代謝で排出される薬物のために、尿における変化しない薬物の増大された量は、全身濃度における増大を反映するであろう。

#### 【0023】

##### 没食子酸エステルとともに使用される薬物の特性

ここで用いられる「薬物」の語は、有機体の生理を修正するか、または変える、有機体へ投与が可能な化学物質として定義される。より好ましくは、ここで用いられる「薬物」の語は、疾患の治療または予防のための使用を意図する任意の物質として定義される。薬物は、合成および天然に存在する毒および生体作用性の（bioaffecting）物質、並びにこれらの文献の化合物を参照することによりこ

こに取り込む、「内科医の卓上参考書 (The Physicians Desk Reference)」、第49版 (1995)、頁101~338；「グッドマンおよびギルマンの治療の薬剤学基礎 (The Pharmacological Basis of Therapeutics)、第9版、(1996) (頁103~1645および1707~1792)；および「米国薬局方、国家処方集」(USP 23NF 18 (1995))においてリストされたもの等の承認された薬剤を含む。用語「薬物」は、米国においてまだ発見されていないか、または利用可能でない、示された性質を有する化合物を含む。用語「薬物」は、前活性な (pro-active)、活性化された、および代謝された形を含む。本発明は、荷電性、非荷電性、親水性、双性イオン性 (zwitter-ionic) または疎水種、並びにこれらの物理的な特性の任意の組み合わせから成る薬物とともに、使用することができる。疎水性薬物は、その非イオン化形のものが、水におけるより、脂質または脂肪において更に可溶である薬物として定義される。疎水性薬物の好ましいクラスは、水におけるより、オクタノールで可溶な薬物である。

#### 【0024】

本発明の方法においては、没食子酸エステルとともに投与できる化合物の多数のクラスからの化合物 (または薬物) は、例えば、アセトアニリド類、アニリド類、アミノキノリン類、ベンズヒドリル化合物類、ベンゾジアゼピン類、ベンゾフラン類、カンナビノイド類、環状ペプチド類、ジベンゾアゼピン類、ジギタリスグリコシド類、麦角アルカロイド類、フラボイド類、イミダゾール類、キノリン類、マクロライド類、ナフタレン類、オピエート (またはモルフィナン) 類、オキサジン類、オキサゾール類、フェニルアルキルアミン類、ピペリジン類、多環式芳香族炭化水素類、ピロリジン類、ピロリジノン類、スチルベン類、スルホニル尿素類、スルホン類、トリアゾール類、トロパン類、およびビンカアルカロイド類のクラスを含む。

#### 【0025】

チトクロームP450の阻害による増大された生物学的利用能

フェーズI 生体内変換

薬物生体内変換に関与する腸細胞 (enterocyte) チトクロームP450の阻害

は、本発明の1つの目的である。薬物代謝に関係する主要な酵素は、多くの種類の細胞の小胞体に存在するが、肝細胞で最も高い濃度である。伝統的に、腸細胞の生体内変換は、肝臓に比較して、生体内変換においてマイナーな重要性と考えられていた。多くの化合物は、チトクロームP450を阻害する。これらは、（これらに制限されないが）、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、ゲストデン、ナリングニン、ケルセチン等のフラボン類、エリスロマイシン、エチニルエストラジオール、およびプレドニソロンを含む。本発明の一次的な目的は、薬物の生物学的利用能を増大させるために、腸における薬物のチトクロームP450生体内変換を阻害するために没食子酸エステルを用いることである。

#### 【0026】

##### チトクロームおよび組織位置のタイプ

チトクロームP450は、ヘム蛋白質の超科のメンバーである。それらは、混合機能オキシダーゼ系の末端なオキシダーゼ類を代表する。チトクロームP450遺伝子超科は、それらの進化の関係に基づいて命名された少なくとも207の遺伝子から構成される。この命名システムに対して、チトクロームP450遺伝子の全てのシーケンスは比較され、および少なくとも40%の同一性を共有するチトクロームP450は、科（CYPおよび後に続くローマ数字またはアラビア数字によって示される、例えばCYP3）として定義され、更に亜科（大文字で示される、例えばCYP3A）に分けられ、およびそれらは、それらの導かれたアミノ酸シーケンスにより少なくとも55%関連されたそれらの形から構成される（ネルソンら、P450超科：最新版 新しいシーケンス、遺伝子マッピングアクセス番号および命名法、Pharmacogenetics 6:142（1996））。最後に、チトクロームP450の各個々の形のための遺伝子は、アラビア語の数（例えばCYP3A4）を割り当てられる。

#### 【0027】

チトクロームP450遺伝子ファミリー（CYP1、CYP2、およびCYP3）大部分の薬物代謝に関与するように思われる。少なくとも15個のチトクロームP450類は、ヒトの肝臓において程度を変えて特徴づけられて来た。生理学的条件下で見出される基質の濃度で、酵素動態学は、特定の薬物または他の酵

素基質の代謝の一次的触媒として、しばしばチトクロームP450の単一の形に好都合である。

#### 【0028】

チトクロームP450のタイプ3をコード化しているCYP3遺伝子ファミリーは、おそらくヒト薬物代謝において最も重要なファミリーである。少なくとも5つの形のチトクロームP450がヒトの3A亜科で見出され、これらの形は構造的に多様な薬物の多数の代謝に対して関与する。非誘導の個人において、3Aは肝臓におけるP450酵素の20%を構成する可能性がある。腸細胞において、3A亜科のメンバーは、チトクローム含有酵素の70%を超えるものを構成する。本発明者は、没食子酸エステルが、CYP1およびCYP2ファミリーからの酵素に対して、CYP3A形を優先して阻害することを発見した。同定された最初の2つのヒト3A亜科メンバーは、3A3および3A4であった。これら2つのチトクロームP450は、現在までに行われた大多数の研究がそれらの寄与を区別できない程に密接に関連しており、従ってそれらはしばしば3A3/4と称される。エリスロマイシンのN-脱メチル化、サイクロスポリン酸化、ニフェジピン酸化、ミダゾラムのヒドロキシル化、テストステロン6β-ヒドロキシル化、およびコルチゾールの6β-ヒドロキシ化は、全てインビトロの3A3/4触媒活性のプロブである。3A3/4のレベルは、ヒト肝臓ミクロソームのサンプル間で60倍程度に変動し、3A形のレベルは、3A3/4のインデューサを受けている個人からのヒト肝臓サンプル中に存在する全体のチトクロームP450の50%に近づく。最近研究されたCYP3A5も、3A3/4と同じくらい重要な役割を果たす可能性がある。

#### 【0029】

肝臓はチトクロームP450の多くのイソ形を含み、多種多様な物質を生体内変換することができる。小腸の管腔をライニングしている腸細胞も、重要な (significant) チトクロームP450活性を有し、この活性は薬物代謝で最も重要なイソ形である、アイソザイム、3Aの単一ファミリーによって支配される。

#### 【0030】

CYP3A薬物生体内変換の低減による増大された薬効

本発明に従って用いられる没食子酸エステルは、腸上皮細胞におけるCYP3A活性を阻害することにより腸における薬物の生体内変換を低減するが、それは、血清中の薬物の生物学的利用能全体の増大をもたらす。没食子酸エステルの存在下で、より少ない(fewer)薬物分子は、腸におけるフェーズI酵素によって代謝されて、フェーズII共役酵素に利用可能とならないであろう。これは、腸から血液に通過して、体内の組織上へ至る未変換の薬物の増大された濃度をもたらす。

### 【0031】

没食子酸エステルの一次的な目的が腸におけるCYP3A薬物生体内変換を阻害することであるが、没食子酸エステルが血液流に吸収されるならば、他の組織においても同様に、いくらかの生体内変換が減少する可能性がある。他の組織による生体内変換における減少も、薬物の生物学的利用能を増大させる。しかしながら、没食子酸エステルの標的を腸とする利点は、肝臓におけるCYP3Aを標的とする阻害剤と比較して、それが没食子酸エステルより低い全身性濃度の使用を可能とすることである。没食子酸エステルの経口投与の後、濃度は腸上皮の管腔表面で最も高くなるであろうし、体の全身性流体および組織によって希釈されないであろう。血液濃度と比較して、より大きい管腔濃度は、肝臓に代えて、腸におけるCYP3A阻害を優先させるであろう。従って、経口投与された没食子酸エステルが腸において優先してCYP3Aを阻害するため、それらは共投与された薬物の薬物生物学的利用能を増大させる特に効果的な手段である。

### 【0032】

没食子酸エステルの共投与は、経口の生物学的利用能の変動性をも低減する。生物学的利用能の増大が、理論的に最大の100%の経口生物学的利用能に近似し始めるため、薬物生体内変換の低減または増大された薬物吸収は、ある程度に経口生物学的利用能の変動性を減少させるであろう。経口生物学的利用能の増大は、より低い経口生物学的利用能を有する被検者において、一般により大きいであろう。この結果、個人間、および個人内変動が低減する。没食子酸エステルの添加は、薬物または化合物の全身濃度の個人間および個人内変動を低減する。

### 【0033】

CYP 3 A活性における減少による薬物の生物学的利用能における正味の増大

阻害に供されるCYP 3 Aの触媒的な活性は、（これらに制限されないが）デアルキラーゼ、オキシダーゼおよびヒドロラーゼ活性を含む。CYP 3 Aの異なる触媒活性に加えて、CYP 3 Aの異なる形が、分子量の範囲で存在する（例えば、コモリら、J. Biochem., 104: 912~16 (1988) で示されるように、51 kDから54 kD）。

## 【0034】

没食子酸エステルは、CYP 3 A活性の阻害剤の働きをすることによって、CYP 3 Aの薬物生体内変換を低減する。可能なメカニズムは、CYP 3 A薬物生体内変換の競争的、非競争的、非拮抗的、混合、または不可逆的な阻害を含む。

## 【0035】

CYP 3 A薬物生体内変換の低減による没食子酸エステルの濃度の選択

特定の薬物の薬物の生物学的利用能を増大させる没食子酸エステルの能力は、インビトロおよびインビボの薬物の生物学的利用能の測定を用いて、評価することができる。時間に対する血清または血液の薬物濃度測定等の薬物の生物学的利用能のインビボ測定は、全体の薬物全身利用能に最も近い尺度を与える。CYP 3 A薬物代謝が、時間に対する積分された全身性薬物濃度に影響を与えるため、CYP 3 A代謝のインビトロアッセイは、間接的に薬物の生物学的利用能を示す。最小限に測定された増大さえ、没食子酸エステルが有用であるために必要とされる全てであるが、CYP 3 Aモジュレーターとして作用する没食子酸エステルの好ましい商業上望ましい濃度は、一般に、その不存在における生物学的利用能と、完全経口生物学的利用能との間の差違の少なくとも10%、好ましくは少なくとも50%、より好ましくは少なくとも75%により薬物の生物学的利用能を増大させるであろう。例えば、薬物の生物学的利用能が没食子酸エステルなしで40%であるならば、没食子酸エステルの添加は、生物学的利用能を85%（75%の増大）に増大させる可能性がある。経口投与された没食子酸エステルの充分な量は、没食子酸エステル不存在下における時間に対する積分された全身性薬物濃度より大きい、時間に対する積分された全身性薬物濃度を与えるであろう。特定の組成物または処方のために薬剤化合物とともに含まれる没食子酸エステル



の実際の量または濃度は、その化合物の活性成分によって変化するであろう。一旦特定の薬剤組成物のための成分が決定されたならば、使用されるべき没食子酸エステルの量は、ここで記述されるAUC方法を用いて最適化されるべきである。上述したように、特定の処方における没食子酸エステルの量のための推奨される尺度は、薬物の量に対する直接比較により、没食子酸エステル：薬物の比で0.01～100：1の範囲が好ましく、0.1～10：1がより好ましく、0.5～2：1が最も好ましい。

#### 【0036】

没食子酸エステルによる酵素のP450 3Aクラスの阻害は、種々のバイオアッセイによって研究することができるが、それらのいくつかを以下に述べる。

#### 【0037】

##### インビトロCYP3Aアッセイおよび増大された薬物の生物学的利用能

##### CYP3A機能の細胞アッセイおよび増大された薬物の生物学的利用能

肝細胞または腸細胞、または肝臓または腸から新鮮に調製された細胞のいずれかの培養細胞は、CYP3A阻害剤としての没食子酸エステルの活性を決定するために使用することができる。ワトキンスらの方法、J. Clin. Invest., 80：1029～36（1985）等の腸上皮細胞単離の種々の方法を使用することができる。シュミードリンーレン（Schmiedlin-Ren）ら、Biochem. Pharmacol., 46：905～918（1993）で記述されたような培養細胞を使用することもできる。細胞におけるCYP3A代謝生成物の産生は、CYP3A活性のマイクロソームアッセイのための以下のセクションで記述されるように、高圧液状クロマトグラフ（HPLC）方法を用いて測定することができる。

#### 【0038】

##### CYP3A機能のマイクロソームアッセイおよび増大された生物学的利用能

肝臓または小腸からのマイクロソームは、CYP3A活性のアッセイのために用いられるであろう。マイクロソームは、クロンバッハ（Kronbach）ら、Clin. Pharmacol. Ther., 43：630～5（1988）で議論されたような従来法を用いて、肝臓から調製することができる。あるいは、マイクロソームは、ワトキンスら、J. Clin. Invest., 80：1029～1037（1987）の方法を用いて単

離された腸細胞から調製することができる。腸上皮細胞からのミクロソームは、ボンコフスキー (Bonkovsky) ら、Gastroenterology, 88: 458~467 (1985) で記述されたようなカルシウム沈殿を用いて、調製することができる。ミクロソームは、薬物とともにインキュベートすることができ、その代謝生成物は、時間の関数としてモニターできる。加えて、組織サンプルにおけるこれらの酵素のレベルは、ラジオイムノアッセイまたはウェスタンブロットを用いて測定することができる。更に、代謝生成物の産生は、高圧液体クロマトグラフィシステム (HPLC) を用いてモニターすることができ、保持時間に基づいて同定することができる。CYP3A活性は、また、ライトン (Wrighton) ら、Mol. Pharmacol., 28: 312~321 (1985)、およびナッシュ (Nash), Biochem. J., 55: 416~421 (1953) におけるように、ホルムアルデヒドの産生としてエリスロマイシン デメチラーゼ活性を比色定量的に測定することにより、分析することができる。

#### 【0039】

##### CYP3A薬物代謝を低減するための没食子酸エステルの特性

没食子酸エステルは迅速にCYP3Aと結合し、薬物が腸細胞を通過する間に阻害する。没食子酸エステルが心臓に到達して、体中に分配された後、没食子酸エステルの濃度は、将来的に肝臓を通り抜ける際に希釈される。腸管腔で用いられる没食子酸エステルの濃度は、腸CYP3A代謝に対して効果的であるが、希釈のために、他の組織において活性がより少ないように選ぶことが好ましい。

#### 【0040】

経口投与のために用いられる没食子酸エステルの量は、薬物代謝のCYP3A阻害に対する $K_i$ または見かけ上の $K_i$ の少なくとも0.1倍の小腸管腔の濃度、または、全身の薬物濃度レベルを増大させるのに十分な量の、いずれか小さい方を達成するように選ぶことができる。または、処方で使用されるであろうチトクロームP450 3A酵素の没食子酸エステル阻害剤の量は、詳細に以下に記述する種々のアッセイにより計算することができる。例えば、一つのこのようなアッセイは、0.1Mのリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) の500  $\mu$ l中、50~500  $\mu$ gのヒト肝臓ミクロソーム、10~100  $\mu$ Mのニフェジピン

、および1mmのNADPHを含むアッセイ系における、ニフェジピンのその酸化生成物への変換を測定する。本発明の方法の実施において、没食子酸エステルの当初量は、このアッセイによって決定される変換の速度 (rate) を低減する (好ましくは少なくとも10%の速度低減) 濃度より大きいか、またはこれに等しい小腸の管腔における濃度を与えるように選ばれる。臨床の処方における没食子酸エステルの実際の用量は、治験 (clinical trial) の結果に依存してこの最初の用量から最適化できるが、ここに記述されるアッセイは、実用的な用量レベルを確立するために充分である。

#### 【0041】

これらの場合の全てにおいて、没食子酸エステルの特定の濃度を選ぶことにおける目的は、投与されるべき薬剤化合物の増大された生物学的利用能である。従って、望ましい目的は、没食子酸エステルの不存在下における生物学的利用能と、完全生物学的利用能の間の差違の少なくとも10%により、没食子酸エステルの不存在下における時間に対する薬剤化合物の積分された全身性濃度より大きい、没食子酸エステルの存在下における時間に対する薬剤化合物の積分された全身性濃度を与えることである。好ましいものは、投与された用量の100%の全身性生物学的利用能である「完全生物学的利用能」の達成である。

#### 【0042】

##### 優れた没食子酸エステル処方のためのスクリーニングアッセイ

要約すれば、哺乳動物の腸においてチトクロームP450酵素の阻害をアッセイすることによる、活性レベルのために没食子酸エステル濃度をスクリーニングするための上記種々の技術は、哺乳動物における与えられた薬物の活性成分の生物学的利用能を増大させるために最も有用な処方を作成する方法として、全て一般的に有用である。これらのアッセイの全てにおいて、最良の量は、哺乳動物の腸においてテストされた薬物の酵素的な破壊を最高に阻害するものである (インビボの直接的テストによって、またはこのような活性を予想するテストによってのいずれかで)。チトクローム酵素の活性の阻害をテストするとき、チトクロームP450 3A科 (特定の哺乳動物、特にヒトのために) のメンバーの阻害を検出するアッセイは好ましい。測定と腸活性の直接的な関係のため、インビボア

ッセイが好ましいが、問題の哺乳動物の単離された腸細胞または肝細胞、または腸細胞または肝細胞のいずれかから得られるミクロソームにおけるチトクロームP450活性の阻害のための、または前記哺乳動物の腸からの組織または膜におけるチトクロームP450の阻害のため、等の他のアッセイも、スクリーニングアッセイとして、なお有用である。CYP3A酵素が2つの位置で同一であることが示されているため(コラス(Kolars), J. C. ら、「ヒトSmall Bowel腸細胞におけるリファンピン誘導性のP450 III A4 (CYP3A4)の同定」(Identification of Rifampin-Inducible P450 III A4 (CYP3A4) in Human Small Bowel Enterocyte), J. Clin. Investig., 90:187~1878 (1992); Lown, K.S. ら、「小腸および肝臓のチトクロームP450 3A4 cDNAのシーケンスは同一である」(Sequences of intestinal and hepatic cytochrome P450 3A4 cDNAs are identical.), Drug Metab. Dispos., 26:185~187 (1998)、これらのアッセイのために腸と肝臓からの酵素を取り換えて用いることも可能である。

#### 【0043】

##### 没食子酸エステル共投与およびデリバリー

##### 没食子酸エステルおよび薬物の共投与

本発明は、薬物とともに没食子酸エステルを共投与することによって全身性流体または組織における薬物の生物学的利用能を増大させるであろう。「共投与」は、少なくとも部分的に重なり合う時間の間、没食子酸エステルおよび薬物の両方が腸管腔および／又は膜で存在する限り、同時的投与(同時の没食子酸エステルおよび薬物の投与)と、時間が異なる投与(薬物のそれと異なる時間の、没食子酸エステルの投与)を含む。「全身性流体または組織」は、血液、血漿または血清、および薬物測定を得ることができる他の体液または組織を言う。

#### 【0044】

##### デリバリーのビヒクルおよび方法

共投与は、同じデリバリービヒクルでまたは異なるデリバリービヒクルで行うことができる。没食子酸エステルおよび薬物は、例えば、(これらに制限されないが)時間放出マトリックス、時間放出コーティング、随伴イオン、および連続

した経口投与を用いることによって投与できる。または、薬物および没食子酸エステルは、没食子酸エステルおよび薬物の放出のために異なる時定数を有する異なるコーティングで、別々に処方化することができる。没食子酸エステルは、また、共有結合によって、またはイオン性または極性引力のいずれかによって、保護されている薬物に結合することもできる。

#### 【0045】

没食子酸エステルは、腸以外の上皮組織で用いたときも、生物学的利用能を増大させる。腸において用いた本発明における上記議論は、上皮の他のタイプに対して適当である。例えば、CYP 3A酵素は皮膚に存在し、全身性流体と組織に対する薬物の生物学的利用能を増大させるための経皮的な処方において、没食子酸エステルを用いることができる。腸以外の上皮における没食子酸エステルによるCYP 3A酵素の阻害は作用の同じメカニズムを与えるため、このような応用は、本発明の部分である。

#### 【0046】

##### 没食子酸エステルを有する処方

本発明は、少なくとも1つの没食子酸エステルを含むように、経口薬剤の組成物を処方化することによって行われる。これは、いくつかの態様において、薬剤化合物、通常は薬剤キャリア、および没食子酸エステルを混合することにより達成され；その薬剤組成物が治療される動物に経口投与された際に、その薬剤化合物の時間に対する積分された全身性濃度を与えるのに十分な量において、没食子酸エステルは存在する（没食子酸エステルの不存在下で、薬剤化合物の時間に対する積分された全身性濃度より大きいAUCsによって測定されるように）。更に、1を超える没食子酸エステルを処方において用いてもよい。薬剤キャリアは一般に、当該技術において周知であるように、活性成分の取り扱いをより容易にするために添加される不活性なバルク剤であって、普通の方法において固体または液体でありえる。ここで記述されるプロセスによって製造される製薬組成物も、本発明の部分である。

#### 【0047】

本発明は、既存の (existing) 経口薬剤組成物の活性化合物の生物学的利用能

を増大させるために使用することもできる。このように実施されるとき、活性化化合物を没食子酸エステルと混合し、既存の薬剤組成物において投与された際の、その化合物の時間に対する積分された全身性濃度より大きい、再処方化された (reformulated) 組成物において投与された際の、その化合物の時間に対する積分された全身性濃度を与えるために十分な量において、没食子酸エステルが存在するように再処方化された組成物を与えるように、既存の薬剤組成物を再処方化することによって、本発明は行われる。新しい処方のために記述される基準 (criteria) の全ては、古い組成物の再処方化にもあてはまる。再処方化の好ましい面において、(生物学的利用能の増大のため処方の既存成分を除去することも可能であるが) 再処方化された組成物は、既存の薬剤組成物で存在する全ての成分にプラスして没食子酸エステルを含み、従って、これにより本発明の実施を単純化することができる。従って、既存の薬剤組成物の全ての成分にプラスした没食子酸エステルより少ない成分を含む再処方化された組成物をも、本発明はカバーする。しかしながら、本発明は、この明細書において記述されたメカニズムにより (このメカニズムについての知識なしで) 生物学的利用能を増大させる成分を含む、すでに存在する組成物 (このような組成物が存在するとしても) をカバーしない。

#### 【0048】

伝統的な処方、没食子酸エステルとともに使用することができる。最適の没食子酸エステル濃度は、没食子酸エステル投与の量およびタイミングを変えて、生物学的利用能をモニターすることによって決定できる。一旦特定の薬物のために、最適な没食子酸エステル濃度または薬物に対する没食子酸エステルの比が確立されたならば、処方 (没食子酸エステル、薬物、および他の処方成分 (もしあれば)) が臨床上テストされて、増大された生物学的利用能が確認される。時間性または持続性放出の処方の場合、生物学的利用能実験の開始から、このような処方を用いて最適の没食子酸エステル濃度を確立することが好ましいであろう。

#### 【0049】

いくつかの没食子酸エステルは、薬剤組成物または処方の部分を含む多くの異なる状況の下で、酸化防止剤として用いられて来た。それらの使用は、生理作用

のためによりも、むしろ処方における材料の分解を防ぐことに限られていた。酸化防止剤として、没食子酸エステルが少量で使用されているため、この明細書および請求項によって定義されたような外の限界にさえ、このような材料は本発明に近づきそうにない。特に、本発明の好ましい処方は、処方（存在するならば、カプセルを含む）全体の重量と比較して、少なくとも1重量%（質量%）、より好ましくは少なくとも2%、より好ましくは少なくとも5%の没食子酸エステルを含む。例えば、酸化防止剤として用いられるとき、没食子酸プロピルは保護または保存されている材料の0.1%未満の量である。他の没食子酸エステル、例えば没食子酸オクチルまたは没食子酸ラウリルは、等価であるか、またはより低いレベルで酸化防止剤として用いられる。これらのパーセンテージを考慮すると、これらは活性成分が存在する処方のパーセンテージであって、薬剤組成物が、その組成物の経口摂取の後、溶解または懸濁されるであろう媒体中における濃度としての重量または体積パーセンテージでないことが想起されるべきである。更に、没食子酸エステルは、カプセル（例えば、硬質または軟質の標準的な薬剤ゲルカプセル）で使用されてもよい。

#### 【0050】

本発明を一般的に記述したが、例証としてのみとして提示され、且つ特に断らない限り本発明を制限するものとはみなされない以下の詳細な例を参照して、本発明はより良好に理解されるであろう。

#### 【0051】

##### 例

##### 例1：没食子酸エステルによる薬物分解の阻害

ヒトの肝臓ミクロソーム研究においてCYP3A代謝を阻害するための種々の没食子酸エステルのポテンシャルを評価するためのテスト基質として、公知のCYP3A基質ニフェジピン（Gonzalez、F. J. ら、Human P450PCN1：sequence, chromosome localization, and direct evidence through cDNA expression that P450PCN1 is nifedipine oxidase, DNA, 2：79～86（1988））を用いた。

#### 【0052】

ミクロソームを調製するために、1. 15%の塩化カリウムでヒトの肝臓片を灌流し、次いで1 mM EDTAおよび20 mMのBHTを含む0. 1 mMのトリスアセテート (pH 7. 4) でホモゲナイズした。ミクロソームのペレットを、標準的な分画遠心分離手順を用いて、そのホモジネートから調製し (Guengerich, Analysis and characterization of enzymes in Principles and Methods of Toxicology, A. W. ヘイズ編、レーヴンプレス、ニューヨーク、頁777~814 (1989))、20% w/v グリセリンを含むトリスアセテート緩衝液 (pH 7. 4) 中で-80°Cで貯蔵した。ミクロソームを、代謝のインキュベートに用いるために、100 mMのリン酸カリウム緩衝液 (pH 7. 4) で希釈した。ヒトの肝臓ミクロソームのミクロソームタンパク質およびCYP含有量を、それぞれ、ブラッドフォード (ブラッドフォード, M. M., A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein using the principles of protein-dye binding, Anal. Biochem., 72: 248~254 (1976))、およびOmuraおよびSato (Omura, T. ら、The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes II, Solubilization, purification and properties, 239: 2370~2378 (1964)) の方法を用いて決定した。

### 【0053】

実験において、100  $\mu$ M ニフェジピン、および5  $\mu$ l の没食子酸エステル (表1で示す濃度で) の1つの溶液、または5  $\mu$ l の溶媒単独 (コントロール) のいずれかを、100 mMのリン酸緩衝液 (pH 7. 4) 中で0. 1 ml/mlのヒト肝臓ミクロソームタンパク質および1 mMのジエチレントリアミンペンタ酢酸 (DETAPAC) と一緒に37°Cで5分間ブレインキュベートした。1 mMの最終濃度および0. 5 mlの最終的な体積を与えるような還元ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート (NADPH) の添加によって代謝反応を開始した。3分後に、0. 2 mlの (94:6) アセトニトリル:氷酢酸の抽出用溶媒との渦混合によって代謝反応を停止させた。タンパク質を、遠心 (3000 rpm  $\times$  10分) によって沈殿させ、その上澄みを、ニフェジピンおよびその酸化生成物 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3, 5-ピリジン



ジカルボン酸ジメチルエステルについて高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) によって分析した。

【0054】

全ての実験を三重反復試験で行い、NADPHなしで、または基質なしで実施したインキュベーションと比較した。データは、3つの測定の平均±標準偏差である。

【0055】

表1で示した結果は、示した濃度でテストした全ての没食子酸エステルの存在下で、ニフェジピン酸化速度が、Dunnettのpost hoc比較によるANOVAを用いて、かなり (significantly) コントロールと異なった ( $p < 0.05$ ) ことを示す。

【0056】

【表1】

表1  
没食子酸エステルによるヒト肝臓ミクロソーム内のCYP3A媒介代謝の阻害

阻害剤 <sup>a</sup>	濃度 ( $\mu$ M)	相対ニフェジ ピン酸化速度 ( $\pm$ S. D.)	コメント
コントロール	—	100 (3)	
没食子酸メチル	100	53 (2)	
	500	16.0 (0.1)	
没食子酸プロピル	50	59 (2)	ニフェジピン代謝の非競合的 阻害剤 $K_i=64 \pm 2 \mu$ M (推定値 (estimate) の平均 $\pm$ S. E. ; $r^2=0.999$ ) <sup>b</sup>
	100	34 (1)	
	500	6.1 (0.1)	
没食子酸オクチル	10	44 (2)	ニフェジピン代謝の非競合的 阻害剤 $K_i=5.2 \pm 0.2 \mu$ M (推定値の平均 $\pm$ S. E. ; $r^2=0.996$ ) <sup>b</sup>
	25	17.5 (0.5)	
	50	4.9 (0.6)	
	100	1.1 (0.3)	
没食子酸ラウリル (没食子酸ドデシル)	10	61 (1)	
	25	31 (3)	
	50	12.6 (0.1)	
	100	6.4 (0.5)	

【0057】

a : ビヒクルとしてメタノールを必要とする没食子酸ラウリル以外は、基質および阻害剤をアセトニトリル中に溶解した。

【0058】

b : 阻害定数  $K_i$  の決定は、1020、50および100  $\mu$  Mのニフェジピン基質濃度を利用し、実験を二重反復試験で行った。 $K_i$  値を、SigmaPlot V4 . OS ソフトウェア (SPSS社、サンラファエル、カリフォルニア州) を用いて速度データの回帰分析によって決定した。

【0059】

種々の没食子酸エステルは、全てのテストした濃度で、CYP3Aによって媒

介された代謝の効果的な阻害剤として役に立った。没食子酸オクチルは、比較的低い濃度において代謝の特に良好な阻害剤であることが判明した。薬剤化合物とともに没食子酸エステルの共投与によって患者に与えられる薬剤化合物の生物学的利用能を増大させるための没食子酸エステルの有用性は、従って自明である。

#### 【0060】

##### 例2：没食子酸プロピルによる薬剤分解の阻害

チトクロームP450メカニズムの阻害を介する3つの代表的な薬物の代謝を阻害するための、種々の濃度における没食子酸プロピルの能力をテストした。ヒトの肝臓ミクロソームを調製し、3つの薬物、アミオダロン (amiodarone)、ブスピロン (buspirone) またはニフェジピン (nifedipine) の個々を、没食子酸プロピルまたはCYP3A代謝の公知の阻害剤の存在下で、ミクロソームとともにインキュベートした。没食子酸プロピルまたは公知のCYP3A阻害剤の存在下における代謝を、阻害剤が溶解した溶媒だけで処理したコントロールと比較した。

#### 【0061】

ヒト肝臓ミクロソームによる、公知のCYP3A基質であるアミオダロン (Fa bre, G. ら、Evidence for CYP3A-mediated N-deethylation of amiodarone in human liver microsomal fractions, Drug. Metab. Dispos., 21: 978~985 (1993); Triver, J.M. ら、Amiodarone N-deethylation in human liver microsomes; involvement of cytochrome P450 3A enzymes (第1報), Life Sci., 52: PL91~96 (1993))、ニフェジピン (Gonzalez, F.J. ら、Human P450 PCN1: sequence, chromosome localization, and direct evidence through cDNA expression that P450 PCN1 is nifedipine oxidase, DNA, 2: 79~86 (1988))、およびブスピロン (Kivistoe, K.T. ら、Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole. Clin. Pharmacol. Ther., 62: 348~354 (1997); Lilja J.J., Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone, Clin. Pharmacol. Ther., 64: 655~660 (1998)) 代謝の阻害をテストした。ミクロソームを、例1に

おけるように調製した。

#### 【0062】

アミオダロンは100  $\mu$ Mの濃度で存在し、ブスピロンは25  $\mu$ M、およびニフェジピンは25  $\mu$ Mの濃度で存在した。没食子酸プロピルを、25、50、および100  $\mu$ Mの濃度で、これらの個々とともにテストした。CYP3A代謝の他の阻害剤は公知の阻害濃度で（すなわち、ケトコナゾールを1  $\mu$ Mで、サイクロスポリンを25  $\mu$ Mで、ジルチアゼム、エリスロマイシン、およびヴェラパミルを100  $\mu$ Mで）利用した。

#### 【0063】

薬物、および所望により阻害剤を、100 mMのリン酸緩衝液（pH7.4）中で1ナノモルのCYP/ml、および1 mMのDETAPACとともに、37℃で5分間、ミクロソームとプレインキュベートした。プレインキュベーションの後、1 mMのNADPHの添加によって代謝反応を開始した。サンプルを、反応の開始の後の1、2および3分間で採取し、HPLCによって分析した。基質の消失および／又は代謝生成物の形成を、標準曲線との比較によって定量した。

#### 【0064】

結果を表2に示す。代謝速度（ナノモル/ml/分）は、3つの測定の平均±標準偏差である。また、各薬物のためのコントロールのパーセンテージとして表した代謝速度も、表2で示す。これらの数を、括弧で示す。

#### 【0065】

#### 【表2】

表2

没食子酸プロピルによるヒト肝臓ミクロソーム内のCYP3A媒介代謝の阻害

阻害剤	$\mu\text{M}$	平均 $\pm$ SD 代謝速度 (%コントロール)		
		アミオダロン <sup>a</sup>	ブスピロン <sup>b</sup>	ニフェジピン <sup>c</sup>
コントロール		1.92 $\pm$ 0.08 (100)	5.37 $\pm$ 0.56 (100)	4.36 $\pm$ 0.17 (100)
没食子酸プロピル	25	0.94 $\pm$ 0.02 (49)	3.49 $\pm$ 0.49 (65)	3.57 $\pm$ 0.29 (82)
	50	0.55 $\pm$ 0.02 (28)	2.25 $\pm$ 0.25 (42)	2.35 $\pm$ 0.10 (54)
	100	0.32 $\pm$ 0.03 (17)	1.55 $\pm$ 0.23 (29)	1.43 $\pm$ 0.04 (33)
ケトコナゾール	1	0.79 $\pm$ 0.004 (4)	1.47 $\pm$ 0.39 (28)	0.48 $\pm$ 0.06 (11)
シクロスポリン	25	0.32 $\pm$ 0.03 (17)	2.21 $\pm$ 0.38 (41)	1.05 $\pm$ 0.02 (24)
ジルチアゼム (Diltiazem)	100	1.06 $\pm$ 0.02 (55)	2.80 $\pm$ 0.18 (52)	3.74 $\pm$ 0.16 (86)
エリスロマイシン	100	0.84 $\pm$ 0.07 (44)	3.59 $\pm$ 0.46 (67)	2.67 $\pm$ 0.11 (61)
ヴェラパミル (Verapamil)	100	0.81 $\pm$ 0.04 (42)	2.34 $\pm$ 0.46 (44)	3.00 $\pm$ 0.05 (69)

## 【0066】

a : N-デスエチルアミオダロン代謝生成物の形成速度 (ナノモル/ ml / 分)

b : ブスピロン消失 (ナノモル/ ml / 分)

c : ニフェジピン酸化生成物 2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-3, 5-ピリジンジカルボン酸、ジメチルエステルの形成 (ナノモル/ ml / 分)

上記で立証したように、没食子酸プロピルは全てのテストした濃度、および各薬物に対して、CYP3Aによって媒介される代謝の効果的な阻害剤として役に立った。代謝のより大きい阻害は、没食子酸プロピルの濃度の増大で生じた。没食子酸プロピルは、テストした公知のCYP3A阻害剤に有利に比較された。具体的には、没食子酸プロピルは、確立されたCYP3A阻害剤ジルチアゼム、エリスロマイシン、およびヴェラパミルより、薬物代謝阻害においてより良好であることが判明した。これは、薬剤化合物とともに没食子酸プロピルの共投与によって化合物の生物学的利用能を増大させるための、没食子酸プロピルの有用性を示す。

#### 【0067】

##### 例3：ヘテロ環の没食子酸エステルによるニフェジピン分解の阻害

例1に記述したようなヒト肝臓ミクロソームによるニフェジピン酸化に対するそれらの効果で示すように、4つの商業的に入手可能な没食子酸エステルは、CYP3A阻害に適していた。これらのアッセイの結果を、以下の表3に示す。

#### 【0068】

##### 【表3】

表3

ヒト肝臓ミクロソームによるニフェジピン酸化に対するヘテロ環R基を有する没食子酸エステルの効果

阻害剤	示された阻害剤濃度における 相対ニフェジピン酸化(±S. D.) (n=3)*				
	0 (コントロール)	10 $\mu$ m	25 $\mu$ m	50 $\mu$ m	100 $\mu$ m
(-)-没食子酸 エピカテキン	100 (4)	73 (1)	58 (1)	40 (1)	30.7 (0.2)
(-)-没食子酸 エピガロカテキン	100 (4)	83.0 (0.4)	62 (4)	44 (2)	25 (2)
(-)-没食子酸 ガロカテキン	100 (4)	64 (1)	37 (1)	15 (1)	9 (1)
タンニン酸 (タンニンとも称される)	100 (4)	63 (2)	37 (3)	13 (1)	0 (0)

## 【0069】

・より小さい数字は、代謝のより大きい阻害を示す。示された全ての濃度における阻害剤の存在下における代謝は、Dunnettのpost hoc比較によるANOVAにより決定されたように、コントロールと比較して統計学的に有意であった ( $p < 0.05$ )。

## 【0070】

それらの個々の刊行物または特許出願をあたかも具体的に、および個々に、参照することによりここに取り込むように、この明細書中で言及された全ての刊行物および特許出願を、参照することによりここに取り込む。本発明は今や十分に記述されたが、添付の請求項の精神および範囲から逸脱することなく、多くの変化および修正が本発明に対して可能であることは、当業者にとって明らかであろう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.  
PCT/US 00/05524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, NPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 01128 A (SCHERING AG ; BACKENSFELD THOMAS (DE); LIPP RALPH (DE); KEITEL SUSA) 18 January 1996 (1996-01-18)  page 1, paragraph 1 page 3, paragraph 3 page 3, last paragraph; claims; example 3  -/-	23-28, 32-37, 40-48, 50, 52-55, 57
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  30 June 2000		Date of mailing of the international search report  12/07/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Martin, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter. Appl. No.  
PCT/US 00/05524

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 716 173 A (SALATINJANTS AIDA) 29 December 1987 (1987-12-29)  column 1, line 53 - line 64 column 2, line 39 - line 46 column 3, line 59 - column 4, line 24; claims	1, 2, 9, 14-20, 23, 24, 31, 34-36, 40-44, 51, 54, 55, 57
X	US 3 282 789 A (NEISLER LABORATORIES INC.; MARTY BERNARD; LATHROP LYLE) 1 November 1966 (1966-11-01)  column 1, line 10 - line 18; claims 1, 6, 10, 12-18; examples	23, 24, 31, 34, 35, 39-44, 51, 54, 55, 57
X	GB 997 914 A (NEISLER LABORATORIES INC.) 14 July 1965 (1965-07-14)  page 1, column 1, line 13 - line 22; claims 1, 2 page 1, column 2, line 73 - line 79 page 2, line 28 - line 36	23, 24, 31, 34, 35, 40, 41, 43, 44, 51, 54, 55, 57
Y	WO 96 40192 A (AVMAX INC.; BENET LESLIE Z (US); BENET REED M (US); WACHER VINCENT) 19 December 1996 (1996-12-19) cited in the application  page 2, line 29 - page 3, line 4 page 4, line 25 - last line page 5, line 30 - page 6, line 12 page 17, line 1 - line 23 page 19, line 1 - line 12; claims; examples page 3, line 14 - line 17  --- -/-	1-6, 8, 9, 14, 16, 20-25, 27, 28, 30, 31, 35, 38-41, 43-48, 50, 51, 57

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.  
PCT/US 00/05524

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BAER-DUBOWSKA W ET AL: "Inhibition of murine hepatic cytochrome P450 activities by natural and synthetic phenolic compounds." XENOBIOTICA, vol. 28, no. 8, August 1998 (1998-08), pages 735-743, XP000914889 ISSN: 0049-8254.</p> <p>page 735, last line -page 737, line 6; figure 1 page 738, line 1 - line 3 page 738, line 20 - line 31 page 740, line 8 -page 741, line 3</p>	<p>1-6,8,9, 14,16, 20-25, 27,28, 30,31, 35, 38-41, 43-48, 50,51,57</p>
Y	<p>OBERMEIER N T ET AL: "Effects of bioflavonoids on hepatic P450 activities." XENOBIOTICA, vol. 25, no. 6, 1995, pages 575-584, XP000914887 ISSN: 0049-8254</p> <p>page 575, paragraph 1 -page 576, paragraph 1; figures 1-3 page 578, paragraph 1 -page 579, last paragraph page 582, paragraph 6</p>	<p>1,2,9, 14,16, 20-24, 31,35, 38-41, 43,44, 51,57</p>
T	<p>WO 99 11290 A (AVMAX INC) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application page 2, line 28 - line 12 page 3, line 20 - line 22 page 4, line 14 - line 28; claims; example 1; table 1</p>	<p>1-57</p>
A	<p>WACHER VINCENT J ET AL: "Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics." JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 87, no. 11, November 1998 (1998-11), pages 1322-1330, XP002141550 ISSN: 0022-3549 page 1322, column 1, line 35 -column 2, line 4 page 1326, column 1, paragraph 4 page 1327, column 1, line 22 - line 24 page 1327, column 2, line 23 - line 30</p>	<p>1-57</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 00/05524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9601128 A	18-01-1996	EP 0768896 A JP 10502362 T	23-04-1997 03-03-1998
US 4716173 A	29-12-1987	US 4708952 A	24-11-1987
US 3282789 A	01-11-1966	NONE	
GB 997914 A		NONE	
WO 9640192 A	19-12-1996	US 5716928 A US 5665386 A CA 2224227 A EP 0831870 A JP 11507356 T US 5916566 A	10-02-1998 09-09-1997 19-12-1996 01-04-1998 29-06-1999 29-06-1999
WO 9911290 A	11-03-1999	US 5962522 A EP 1009437 A	05-10-1999 21-06-2000

## フロントページの続き

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48		A 6 1 K 9/48	
31/343		31/343	
31/4422		31/4422	
31/506		31/506	
47/22		47/22	
47/48		47/48	
A 6 1 P 43/00	1 2 1	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	1 2 3		1 2 3
F ターム (参考)	4C076 AA12 AA16 AA22 AA29 AA31 AA36 AA53 BB01 BB31 CC42 DD45Q DD59Q EE59Q FF65 FF66 FF68 4C086 AA01 AA02 BA08 BC25 BC50 GA07 GA08 GA12 MA02 MA05 MA17 MA21 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43 MA52 NA03 NA05 NA11 NA15 ZC75		

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 19 年 4 月 19 日 (2007. 4. 19)

【公表番号】特表 2002-538173 (P2002-538173A)

【公表日】平成 14 年 11 月 12 日 (2002. 11. 12)

【出願番号】特願 2000-602309 (P2000-602309)

【国際特許分類】

A 6 1 K	47/14	(2006. 01)
A 6 1 K	9/08	(2006. 01)
A 6 1 K	9/10	(2006. 01)
A 6 1 K	9/14	(2006. 01)
A 6 1 K	9/20	(2006. 01)
A 6 1 K	9/48	(2006. 01)
A 6 1 K	31/343	(2006. 01)
A 6 1 K	31/4422	(2006. 01)
A 6 1 K	31/506	(2006. 01)
A 6 1 K	47/22	(2006. 01)
A 6 1 K	47/48	(2006. 01)
A 6 1 P	43/00	(2006. 01)

【F I】

A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	31/343	
A 6 1 K	31/4422	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 2 3

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 3 月 1 日 (2007. 3. 1)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項 20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 20】 前記薬剤化合物が、アセトアニリド、アミノアクリジン、アミノキノリン、アニリド、アントラサイクリン抗生物質、抗エストロゲン、ベンゾアゼピン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、セファロスポリン、コルヒチン、環状ペプチド、ジベンゾアゼピン、ジギタリス配糖体、ジヒドロピリジン、エピボドフィロトキシン、エルゲリン、麦角アルカロイド、イミダゾール、イソキノリン、マクロライド、ナフタレン、ナイトロジェンマスタード、オピオイド、オキサジン、オキサゾール、フェノチアジン、フェニルアルキルアミン、フェニルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジ

ン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、キノン、インド蛇木アルカロイド、レチノイド、サリチレート、ステロイド、スチルベン、スルホン、スルホニル尿素、タキソール、トリアゾール、トロパン、またはビンカアルカロイドを含む請求項1の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項40】 前記薬剤化合物が、アセトアニリド、アミノアクリジン、アミノキノリン、アニリド、アントラサイクリン抗生物質、抗エストロゲン、ベンゾアゼピン、ベンズヒドリル化合物、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラン、カンナビノイド、セファロsporin、コルヒチン、環状ペプチド、ジベンゾアゼピン、ジギタリス配糖体、ジヒドロピリジン、エピボドフィロトキシシン、エルゲリン、麦角アルカロイド、イミダゾール、イソキノリン、マクロライド、ナフタレン、ナイトロジェンマスタード、オピオイド、オキサジン、オキサゾール、フェノチアジン、フェニルアルキルアミン、フェニルピペリジン、ピペラジン、ピペリジン、多環式芳香族炭化水素、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロリジン、ピロリジノン、キナゾリン、キノリン、キノン、インド蛇木アルカロイド、レチノイド、サリチレート、ステロイド、スチルベン、スルホン、スルホニル尿素、タキソール、トリアゾール、トロパン、またはビンカアルカロイドを含む請求項23の方法。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

経口投与のために用いられる没食子酸エステルの量は、薬物代謝のCYP3A阻害に対する $K_i$ または見かけ上の $K_i$ の少なくとも0.1倍の小腸管腔の濃度、または、全身の薬物濃度レベルを増大させるのに十分な量の、いずれか小さい方を達成するように選ぶことができる。または、処方で使用されるであろうチトクロームP450 3A酵素の没食子酸エステル阻害剤の量は、詳細に以下に記述する種々のアッセイにより計算することができる。例えば、一つのこのようなアッセイは、0.1Mのリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)の500 $\mu$ l中、50~500 $\mu$ gのヒト肝臓ミクロソーム、10~100 $\mu$ Mのニフェジピン、および1mMのNADPHを含むアッセイ系における、ニフェジピンのその酸化生成物への変換を測定する。本発明の方法の実施において、没食子酸エステルの当初量は、このアッセイによって決定される変換の速度(rate)を低減する(好ましくは少なくとも10%の速度低減)濃度より大きい、またはこれに等しい小腸の管腔における濃度を与えるように選ばれる。臨床の処方における没食子酸エステルの実際の用量は、治験(clinical trial)の結果に依存してこの最初の用量から最適化できるが、ここに記述されるアッセイは、実用的な用量レベルを確立するために充分である。